

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51

Int. Cl. 2:

Aus: DB
C 07 D 211/48

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 22 65 193 A 1

11

Offenlegungsschrift 22 65 193

21

Aktenzeichen:

P 22 65 193.0

22

Anmeldetag:

29. 8. 72

43

Offenlegungstag:

30. 12. 76

31

Unionspriorität:

32 33 31

7. 9. 71 Schweiz 13141-71

54

Bezeichnung:

Neue organische Verbindung und Verfahren zu ihrer Herstellung

62

Ausscheidung aus:

P 22 42 387.6

71

Anmelder:

Buskine S.A., Freiburg (Schweiz)

74

Vertreter:

Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;
Pat.-Anwälte, 6000 Frankfurt

72

Erfinder:

Nichtnennung beantragt

DT 22 65 193 A 1

ORIGINAL INSPECTED
© 12. 76 609 853/1010

5/90

Dipl.-Ing. P. WIRTH · Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK

Dipl.-Ing. G. DANNENBERG · Dr. P. WEINHOLD · Dr. D. GUDEL

TELEFON (0811) 281134
287014

6 FRANKFURT AM MAIN
GR. ESCHENHEIMER STRASSE 39

P 22 65 193.0

Case: 35179 Div

SK/G1-

B U S K I N E S.A.

Fribourg / SCHWEIZ

Rue de Romont 20

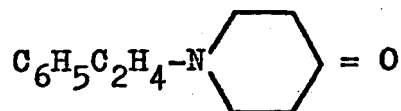
Neue organische Verbindung und Verfahren zu ihrer Herstellung

(Ausscheidung aus P 22 42 387.6-44)

Die vorliegende Erfindung betrifft die organische Zinkverbindung der Formel



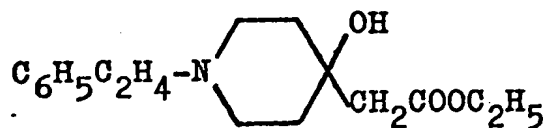
Diese Verbindung wird hergestellt, indem man ein Piperidon der Formel



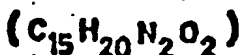
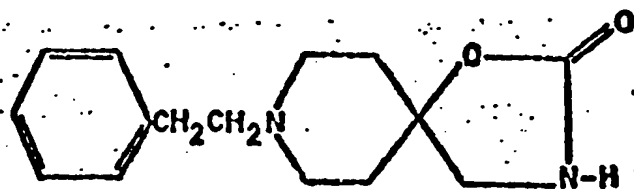
in einem wasserfreien Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 25 - 120°C mit Bromessigsäureäthylester in Anwesenheit von aktiviertem metallischen Zink umgesetzt, wobei das Molverhältnis der Reaktionsteilnehmer mindestens 1 Mol Piperidon zu 1 Mol Bromessigsäureäthylester zu 1 Mol Zink beträgt. Vorzugsweise beträgt das Molverhältnis 1 Mol Piperidon

zu 2,5 Mol Ester zu 5 Mol Zink. Das Lösungsmittel ist vorzugsweise ein aromatischer Kohlenwasserstoff, ein Alkyläther und/oder ein Arylalkyläther.

Die neue Verbindung ist ein Zwischenprodukt in der Reformatzky-Reaktion zur Herstellung von



das seinerseits ein Zwischenprodukt zur Herstellung von 8N-Phenäthyl-1-oxa-3,8-diaza-spiro(4,5)-decan-2-on folgender Strukturformel



ist. Dieses ist ein bekanntes gutes Heilmittel.

Die Herstellung der analogen N-Benzylverbindung ist aus Helv.Chim.Acta, Band XLI, V(1958), Nr. 130, Seite 1185 ff. bekannt. Das Zink kann in Form von Pulvern, Spänen, feiner Wolle etc. benutzt und auf die nachstehend angegebene Weise aktiviert werden:

- 1) Einfaches Waschen mit wasserfreien organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Benzol, Petroläther, Aceton usw., Vakuumtrocknung bei einer Temperatur zwischen 50 und 120° C.
- 2) Behandlung mit verdünnten Mineralsäuren, Waschen mit Wasser bis zur Neutralität, anschließendes Waschen mit Aceton und dann mit Mischungen von wasserfreien organischen Lösungsmitteln und Trocknen wie unter 1).
- 3) Wärmebehandlung (40 - 50° C) mit Aceton und zweifach sublimiertem Jod, Waschen mit völlig wasserfreien organischen Lösungsmitteln und Trocknen wie unter 1).

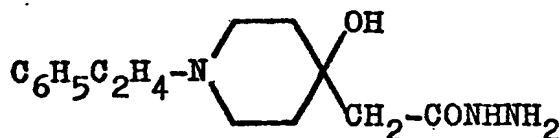
- 4) Behandlung mit konzentrierten, gegebenenfalls gemischten Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure usw., Waschen mit Wasser bis zur Neutralität, anschließendes Waschen mit Aceton und anschließend mit wasserfreien, organischen Lösungsmitteln, schließlich Trocknen wie unter 1).

Das Verfahren nach Absatz (2) wird für die vorliegende Erfindung bevorzugt. Die Reaktion kann durch Zusatz katalytischer Mengen von Jod oder Magnesiumhalogen-Alkylverbindungen (Grignard-Verbindungen) beschleunigt werden.

Als Lösungsmittel werden besonders wasserfreies Benzol, Toluol, Diäthyläther, Isopropyläther, Tetrahydrofuran, allein oder in Mischung verwendet. Die optimale Reaktionstemperatur hängt vom Siedepunkt des Lösungsmittelsystems ab und liegt zwischen 25 und 120° C.

Die oben genannte Spiroverbindung wird aus der neuen Zinkverbindung wie folgt hergestellt:

- 1) Zersetzung der Zinkverbindung und Isolierung des β -Hydroxyesters. Diese Zersetzung wird mit Eisessig, verdünnter Salzsäure oder vorzugsweise mit Mischungen von Essigsäure und Salzsäure durchgeführt.
- 2) Der β -Hydroxyester wird dann durch Behandlung mit Hydrazin in wasserfreier oder wasserhaltiger Form (mit 70 - 85 % Wassergehalt) in das β -Hydroxyhydrazid der Formel



umgewandelt.

- a) Die Reaktion kann in Gegenwart oder Abwesenheit inerter, organischer Lösungsmittel, wie Benzol, vorgenommen werden und zwar entweder durch Erwärmen des Gemisches auf 40 - 60° C während 8 bis 15 Stunden oder durch Lagern während

1 bis 2 Wochen bei Raumtemperatur.

- b) Die Reaktion kann aber auch in Anwesenheit inerter, organischer Lösungsmittel, wie Benzol oder alkoholischer Lösungsmittel, wie Äthanol, erfolgen, wobei das Reaktionsgemisch auf 40 - 60°C gebracht wird. Es soll soviel Lösungsmittel vorhanden sein, daß die Mischung noch homogen ist. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 60 - 80°C innerhalb von 15 - 30 Stunden zu Ende geführt.

In beiden Fällen empfiehlt es sich, mit einem Überschuß von Hydrazin gegenüber den stöchiometrischen Mengen zu arbeiten. Der Überschuß liegt zweckmäßig zwischen 1/1,5 bis 1/100; vorzugsweise beträgt er etwa 1 : 10.

- 3) Dieses Zwischenprodukt wird dann in das Spiro(4,5)-decan umgewandelt, indem man mit salpetriger Säure, die zweckmäßig durch Alkalinitrit und verdünnte Mineralsäure in situ in Gegenwart des β -Hydroxyhydrazids gebildet wird, umsetzt. Dabei wird mit einem Überschuß an salpetriger Säure gearbeitet. Dieser soll nicht weniger als 1 : 1,6 betragen und liegt vorzugsweise bei 1 : 5 und darüber. Nach der Reaktion wird dieser Überschuß durch Zusatz von Harnstoff entfernt. Die Reaktion wird ausgeführt, während sich das saure wässrige Gemisch unter einer Schicht eines organischen Lösungsmittels, z.B. Petroläther(n) mit einem Siedepunkt zwischen 60 und 90°C, befindet. Die Temperatur wird so gewählt, daß eine leichte Regelung ermöglicht wird und eine vollständige Reaktion erfolgt.

Beispiel

In einen Vierhalskolben von 1500 ccm Inhalt, der mit einem Rückflußkühler, einem elektromechanischen Rührer, einem Tropftrichter und einem Gaszuführungsrohr versehen war, wurden 15 g aktiviertes, metallisches Zink sowie 150 ccm eines 50%igen Gemisches aus wasserfreien Benzol und Diäthyläther zugegeben. Unter Rühren wurden unter einer Stickstoffatmosphäre in Laufe von zwei Stunden 42 g (0,25 Mol) Äthylbromacetat gelöst, in 50 ccm eines wasserfreien Lösungsmittels (Benzol-Äther 1:1), und außerdem eine katalytische Menge Jod zugegeben. Gleichzeitig wurde die Reaktion durch allmähliches Erwärmen auf 50-60° C eingeleitet. Nach der Zugabe von ca. 2/3 des Äthylbromacetates wurden weitere 18 g aktiviertes Zink in den Reaktionsbehälter eingeführt (was einer Gesamtmenge an Zink von 0,5 Mol entsprach), und es wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach 4-5 Stunden entstand eine dickflüssige bis gallertartige, gelbgrünliche Verbindung, die durch starkes Rühren in Suspension gehalten wurde. Nach Abschluß der ersten Reaktionsstufe wurde das Gemisch wieder auf Raumtemperatur abgekühlt, worauf 20,3 g (0,1 Mol) N-Phenäthyl-4-piperidon gelöst in 30 ccm wasserfreiem Lösungsmittel tropfenweise zugegeben wurde. Es bildet sich ein gelblicher Niederschlag, der sich leicht zusammenballt oder an den Kolbenwänden absetzt. Es wurde noch einige Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen.

Es wurden etwa 40 g der beanspruchten Zinkverbindung erhalten. (Ausbeute: 92% der Theorie.)

Versuch

- a) Die erhaltene Zinkverbindung wurde mit 200 ccm Eisessig zersetzt und dem entstehenden Gemisch wurden ca. 200 ccm Wasser zugesetzt. Von den sich dadurch bildenden zwei Phasen wurde die wässrige abgetrennt.

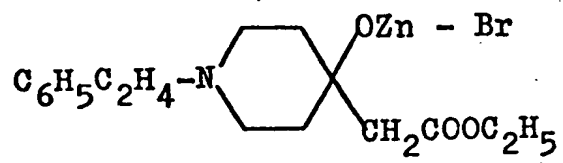
Die verbleibende organische Phase wurde dreimal mit je 60 ccm verdünnter Salzsäure extrahiert. Die erwähnte wässrige Phase und die erhaltenen wässrigen Extrakte wurden kombiniert und durch Zusatz von Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht. Es wurde reichlich Natriumchlorid zugefügt und mehrmals mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel bei 40°C unter Vakuum abgedampft. Der Rückstand, der β -Hydroxyester, war ein dickflüssiges Öl, (Ausbeute 60 - 70 % der Theorie).

- b) In einem Kolben von 500 ccm, der mit einem Rückflußkühler versehen war, wurden 20 g (ca. 0,07 Mol) des im Teil a) erhaltenen N-Phenäthyl-4-hydroxypiperidin-4-essigsäure-äthylester, gelöst in 20 ccm Benzol, zugegeben. Dann wurde ein großer Überschuß Hydrazinhydrat (30 ccm; 85 %ig; ca. 0,6 Mol) zugesetzt, das erhaltene Gemisch auf eine Temperatur von 50 - 60°C erwärmt und anschließend Äthylalkohol in einer solchen Menge zugegeben, daß eine bei Wärme homogene Lösung entstand.

Die Lösung wurde eine Stunde lang bei einer Temperatur von 50 - 60°C gehalten, dann wieder auf Raumtemperatur gebracht und fünf Tage stehen gelassen. Am Ende der Reaktion wurde das überschüssige Hydrazin im Vakuum in einem Trockenofen über H_2SO_4 entfernt und die Lösung dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es wurde ein brauner Feststoff in einer Ausbeute von 75 - 85 % der Theorie erhalten. Das erhaltene β -Hydroxyhydrazid kristallisierte aus Diäthyläther und besaß einen $F = 110^\circ C$.

- c) In einem Kolben von 1 l Inhalt wurden 25 g des erhaltenen β -Hydroxyhydrazids in 150 ccm 2N-HCl gelöst und die Lösung mit einer Schicht Petroläther (Siedepunkt 65 - 90°C) überdeckt. In den zuvor auf 5 - 10°C gekühlten Kolben wurde eine wässrige Lösung aus überschüssigem Natriumnitrit (ca. 10 g Salz in 100 ccm Wasser) eingetropft.

Nachdem die Zugabe beendet war, wurde überschüssige salpetrige Säure durch Harnstoff (ca. 5 g) zersetzt. Der Kolben wurde dann an eine Rückflußkolonne angeschlossen und dieser wurde anschließend unter dauerndem Rühren erwärmt. Bereits bei Raumtemperatur war eine Stickstoffentwicklung, die bei 50 - 60°C stark zunahm, zu erkennen. Die Reaktion war exotherm und der rückfließende Petroläther diente zur Wärmeabführung. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung wurde das Gemisch gekühlt und in einen Scheidetrichter übergeführt, um die saure, wässrige Phase abzutrennen. Diese wurde durch Zusatz von konzentriertem Ammoniumhydroxid alkalisch gemacht, mit Kochsalz ausgesalzen und mehrmals mit Benzol extrahiert. Der Benzolextrakt wurde bis zur Neutralisierung gewaschen, mit K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das so erhaltene Spirodecan (Ausbeute 80 %) kristallisierte aus Benzol-Benzin und besaß einen $F = 154 - 156^\circ C$.

Patentanspruch:

THIS PAGE BLANK (USPTO)